

# 研究計画書

コンドリアーゼ椎間板内酵素注入療法と内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術  
の費用対効果の比較検証 日本脊椎脊髄病学会プロジェクト委員会主導研究

## 研究責任者

山田宏 職名 理事・プロジェクト委員会

一般社団法人日本脊椎脊髄病学会

〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋1丁目1-1パレスサイドビル

株式会社毎日学術フォーラム内

Tel: 03-6267-4550 Fax: 03-6267-4555

E-mail [maf-jssr@mynavi.jp](mailto:maf-jssr@mynavi.jp)

## 研究事務局

東京医科歯科大学整形外科

連絡先 東京医科歯科大学整形外科講師 平井高志

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

Tel: 03-5803-5279 FAX: 03-5803-5281

E-mail [hirai.orth@tmd.ac.jp](mailto:hirai.orth@tmd.ac.jp)

2021 年 10 月 18 日

研究課題名	コンドリアーゼ椎間板内酵素注入療法と内視鏡下椎間板ヘルニア摘出術の費用対効果の比較検証 日本脊椎脊髄病学会プロジェクト委員会主導研究
研究目的及び意義	
<p><b>【1.研究の意義・必要性】</b></p> <p>コンドリアーゼ椎間板内注入療法は治験・市販後臨床研究において成績良好で、高い安全性が担保された治療であることが分かってきた。だが、2020年度診療報酬改定では K134-4 : 5350 点が新設されたが、K134-2 内視鏡下椎間板内摘出術（後方）: 30390 点に比べその技術料は極めて低い。我々の臨床研究において（Hirai ら <i>Spine Surg Related Res.</i> 2021）、コンドリアーゼ椎間板内は遊離型ヘルニアを除く滑脱ヘルニアにおいて 76.9%の神経障害性疼痛の改善をもたらすことを報告しており、有効性と安全性両面において手術療法に比肩する新たな治療法と考えられる。だが費用対効果の点において、現在までコンドリアーゼ髄核融解術と外科治療の医療経済効果の比較した検証はなく、その検証が急務である。</p> <p><b>【2.研究の目的】</b></p> <p>腰椎椎間板ヘルニア患者に対するコンドリアーゼ（K134-4）投与と内視鏡下ヘルニア摘出術（K134-2）の両治療の費用対効果を比較検証することである。</p>	
研究方法（内容、方法の選択肢、方針、基準を含む）	
<p><b>【3. 研究対象者の選定方針】</b></p> <p><b>3-1. 選択基準</b></p> <p>2018年8月1日から2020年10月31日までの間に当院または脊椎脊髄病学会協力施設の整形外科において、腰椎椎間板ヘルニアに対してコンドリアーゼ注入療法、または内視鏡下椎間板摘出術を行った20から69歳の患者を対象とする。性別は不問とする。予定参加人数は両群それぞれ200名、計400名を見込んでいる。</p> <p><b>3-2. 除外基準</b></p> <p>データに不備がある患者</p> <p><b>3-3. リクルート方法</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 該当なし</p> <p><input type="checkbox"/> 研究者が直接リクルート（具体的に：_____）</p> <p><input type="checkbox"/> インターネット、ポスター掲示等による公募（具体的に：_____）</p> <p><input type="checkbox"/> 機縁法（具体的に：_____）</p> <p><input type="checkbox"/> その他（具体的に：_____）</p> <p><b>【4. 研究対象者に同意を得る方法】</b></p>	

①新たに試料・情報を取得する場合のIC（インフォームド・コンセント）の手続き				
研究対象者のリスク・負担			要配慮個人情報の取得★	ICの手続き
侵襲	介入	試料・情報の種類		
<input type="checkbox"/> あり	—	—	—	<input type="checkbox"/> 文書 IC <input type="checkbox"/> 電磁的方法による IC
<input checked="" type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	—	—	<input type="checkbox"/> 文書 IC <input type="checkbox"/> 電磁的方法による IC <input type="checkbox"/> 口頭 IC+記録作成
	<input checked="" type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 人体試料取得あり <input checked="" type="checkbox"/> 人体試料取得なし	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 文書 IC <input type="checkbox"/> 電磁的方法による IC <input type="checkbox"/> 口頭 IC+記録作成 <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト <input type="checkbox"/> その他（具体的に： ）

※研究協力機関からの新規試料・情報の提供：なし あり

★要配慮個人情報とは：社会的身分、病歴等、個人情報のうち、その取扱いに特に配慮を要する記述が含まれるもの（診療録、レセプト、健診の結果、ゲノム情報等含む）

②既存試料・情報を利用する場合のICの手続き

利用方法	<input checked="" type="checkbox"/> 自機関利用	<input checked="" type="checkbox"/> 他機関への提供	<input checked="" type="checkbox"/> 他機関から取得
手続き	<input type="checkbox"/> 文書 IC <input type="checkbox"/> 電磁的方法による IC <input type="checkbox"/> 口頭 IC+記録 <input type="checkbox"/> 個別に通知 <input type="checkbox"/> 研究情報の公開 <input checked="" type="checkbox"/> 通知または公開+拒否の機会の保障（オプトアウト） <input type="checkbox"/> 手続きなし		

・IC取得の具体的な方法：

既に得られた検査を利用する後ろ向き調査であるため、個別の書面でのインフォームドコンセントは取得しない。脊椎手術を行った群については、本研究のデータに関与するすべての患者は手術前のインフォームドコンセントにおいて手術の説明と同時に、あらかじめ患者匿名化の上で医学的研究の学会発表や論文発表の際のデータとして用いることがあることをすでに説明しているものの、今回の詳細な研究趣旨はまだ通知していない。このため、これらの研究期間を周知させるためにWEB上で公開する。また参加協力施設ごとにオプトアウトの公開はWEBもしくはポスター掲示で行う。

・代諾者の必要性：なし あり

・インフォームド・アセント： なし あり

## 【5. 研究の方法】

### 5-1. 試料・情報の内容と採取方法、割付方法など

2018年8月1日-2020年10月31日までにコンドリアーゼ注入療法（コンドリアーゼ治療群）もしくは内視鏡下ヘルニア摘出術（MED 群）を受け1年以上追跡可能な患者データを用いる。従って、本研究のために新たに追加する画像検査など特別な検査はない。

具体的には

① 年齢、身長、体重、手術既往含めた基本データ

② 罹病期間

術前、術後3-6か月と術後1年における

③ 腰痛、下肢痛における Numerical Rating Scale (NRS) スコア

④ Oswestry disability Index (ODI)

⑤ DPC データ（コンドリアーゼ注入療法もしくはMED の入院費用）

⑥ 外来診療報酬明細（上記退院後から1年後までの明細）

⑦ 再治療（有害事象）の有無

⑧ MRI 等の画像評価

の評価項目を収集する。

コンドリアーゼ治療群およびMED 群はそれぞれ200例のデータを集める。臨床データ（NRS、ODI、画像資料と再治療の有無）、外来診療報酬明細は治療後1年までのデータを収集する。収集方法は東京医科歯科大学の医療推進イノベーションセンター作成のeACReSS (<https://www1.tmd.ac.jp/kenkyuu/innv/eACReSS/index.html>) というクラウドデータを用いて行う。コンドリアーゼとMED の比較において、ODI および再治療の実施に影響を及ぼす因子の分布を均一にするため、コンドリアーゼ治療群に対して、MED 群から傾向スコアマッチングにより患者を選択する（比較対照群）。傾向スコアは、上記①および②、ならびに術前における③および④のデータを用いて算出する。費用対効果を評価するために、マルコフモデルを用いたモデル分析を行う。コンドリアーゼ群では第2/3相治験の再治療の結果を、またMED 群は200例の後ろ向き研究データ（鳥越ら *J. Spine Research* 2011）モデルにおける各ステートの推移確率、質調整生存年（Quality-Adjusted Life-Year; QALY）を算出するための効用値、および費用については、上記のデータおよび既存の出典等に基づき設定する。コンドリアーゼ治療群および比較対照群の費用対効果の群間比較は増分費用効果比（Incremental cost-effectiveness ratio; ICER）を用いて行う。なお、マルコフモデルにおける各パラメータの設定が分析結果に与える影響を評価するため、次元感度分析および確率的感度分析を実施する。

・研究目的で新たに試料・情報を採取する：はい いいえ

→「はい」の場合、具体的な項目や量、採取方法等

(試料：

情報：

)

・診療等で得られる試料・情報を使用する：はい いいえ

→「はい」の場合、具体的な項目や量等

試料：情報：年齢、身長、体重、手術既往含めた基本データ、治療部位、罹病期間、治療直後の副作用・合併症、腰痛・下肢痛における Numerical Rating Scale (MRS) スコア、Oswestry disability Index、DPC データ、外来診療報酬明細、再治療（有害事象）の有無、MRI 等の画像評価

・遺伝情報を使用する：はい いいえ

・割付：あり なし

→「あり」の場合、方法を明記すること：

## 5-2. 実施手順・方法

通常診療でおこなわれたデータのみを用い、当研究のために追加でおこなう行為はない。

各施設のデータ供出の方法は、クラウド上にセキュリティーがかかった臨床研究支援システム eACress ( <https://www1.tmd.ac.jp/kenkyuu/innv/eACress/index.html>) を用いて各施設のエクセルデータの入力を行う。

こちらは登録された研究者のみアクセス可能であり、オフライン上でエクセルファイルに入力し、オンライン上で入力しアップロードが可能なデータベースである。

統計解析としては、費用対効果のためにトルネードダイアグラムを用いた解析を行う。

## 5-3 試料・情報・記録等の保管・廃棄、海外への提供

【研究事務局（東京医科歯科大学）】

・試料・情報・記録等の保管場所：事務局である東京医科歯科大学整形外科医局にて鍵のかかるキャビネットに保管する。なお、情報提供元機関での個人情報管理は、各施設で対応表を作成し鍵のかかるキャビネット等に厳重保管できるようにする。研究事務局は個人が特定できる対応表は持たない。また情報提供機関から研究事務局への情報提供方法は5-2に記載した通り、クラウド上の臨床研究支援システム eACress で行う。データは東京医科歯科大学整形外科医局にあるハードディスクにバックアップデータを保管する。

・保管責任者（常勤教職員）：平井 高志

・保管期間：研究終了後5年

・廃棄方法：研究終了後5年経過したらHDDを物理的に破壊する。

- ・二次利用の可能性： あり なし

二次利用する場合、データ提供の可否について日本脊椎脊髄病学会の理事長に申請し、倫理委員会での審議を経て、二次利用が適切であると判断される場合にはこれを提供する

- ・他の機関への提供（データベース登録含む）の可能性： あり なし

（「あり」の場合、具体的に：多施設共同研究であり、協力研究施設でのデータ再調査等の必要がある場合に提供する可能性がある。各施設長の許可を得て症例データの情報提供を行う）

**【他の機関から提供を受ける場合】**

- ・提供元機関の名称、責任者名：（多数の場合には、**【研究の実施体制】**参照とすることも可）

岩井整形外科内科病院 高野裕一

慶応義塾大学病院 渡辺航太

埼玉県済生会川口総合病院 新井嘉容

下志津病院 江口和

千葉大学医学部附属病院 牧聡

東京医科大学病院 小西隆允

東京大学医学部附属病院 谷口優樹

浜松医科大学医学部附属病院 坂野友啓

東千葉メディカルセンター 青木保親

東京医科歯科大学 整形外科分野 平井高志

**【研究の実施体制】参照**

- ・提供元での保管期間：研究終了後5年間

**【提供の記録に関する保管】**

- ・計画書に記載 別紙に記載 MTA 該当なし

**【海外への試料・情報の提供】** あり（委託による提供を含む） なし

→「あり」の場合、具体的に記載：（国名、機関名、目的等）

**5-4. 研究実施後の研究対象者への医療の提供に関する対応**

- 該当せず  実施する

**5-5. 研究により得られた結果等の取扱い**

- 対象者に開示しない  対象者に開示する

#### 5-6. 業務委託について

該当せず

委託あり

(委託先：\_\_\_\_\_)

内容：\_\_\_\_\_)

#### 【6. 研究機関の長への報告内容と方法】

- ・研究期間が1年を超える場合には、年1回実施状況報告を行う。
- ・研究終了時には終了報告を行う。
- ・研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を委員会に相談のうえ、速やかに研究機関の長に報告する。

#### 【7. 研究対象者への配慮】

本研究は最新版の「ヘルシンキ宣言」および

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年3月23日）

を遵守して実施する。

## 7-1. 安全性・不利益への配慮

### 【研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益】

<負担・リスク>

なし

見込まれる

(具体的な内容およびそれらを最小化するための対策： )

<利益>

研究対象者の個人的な利益はない

個人的な利益が見込まれる (具体的な内容： )

## 7-2. 重篤な有害事象への対応、健康被害に対する補償の有無、(侵襲を伴う研究の場合)

該当せず

該当 (侵襲を伴う研究)

・ 補償保険の加入予定：  あり  なし

### 【8. 研究対象者の費用負担・謝礼】

・ 費用負担：  なし  あり (具体的に： )

・ 謝 礼：  なし  あり (具体的に： )

### 【9. 個人情報の取扱い】

・ 匿名化の方法：  対応表あり

対応表なし (→ 特定の個人の識別が可能  特定の個人の識別が不可能)

事務局には患者を特定できる対応表はなく、各施設での対応表を作成する。各施設の分担研究者は匿名化の対応表およびデータを、パスワードを設定したファイルに記録し、USBメモリに保存して鍵のかかるキャビネットに保管する。クラウドおよびハードディスクに保管されるデータは患者情報ではなく匿名化されたデータであり、これを研究に使用する。

対応表を作成する理由： 研究に診療情報が必要であるため。各施設の分担研究者がそれぞれの対応表を厳重に管理する。

### 【10. 研究に関する情報公開】

研究終了後、5年間保存した後に破棄・廃棄する。他施設へのデータの提供はしない。



## 【11. 研究の実施体制】

研究事務局（東京医科歯科大学）かつ研究協力施設整形外科内で行う。データ収集はすべての医師、データクリーニング等は高橋拓也が行い、研究事務局は平井高志が担当する。

代表研究機関 一般社団法人日本脊椎脊髄病学会

研究責任者 一般社団法人日本脊椎脊髄病学会プロジェクト委員会担当理事 山田 宏

研究事務局 東京医科歯科大学 整形外科学講師 平井高志 [hirai.orth@tmd.ac.jp](mailto:hirai.orth@tmd.ac.jp)

電話番号 03-5803-5678 Fax 03-5803-0142

共同研究機関 データ収集を主に行う予定である。

岩井整形外科内科病院 高野裕一

慶応義塾大学病院 渡辺航太

埼玉県済生会川口総合病院 新井嘉容

下志津病院 江口和

千葉大学医学部附属病院 牧聡

東京医科大学病院 小西隆允

東京大学医学部附属病院 谷口優樹

浜松医科大学医学部附属病院 坂野友啓

東千葉メディカルセンター 青木保親

東京医科歯科大学 整形外科分野 高橋拓也

医療統計解析においては下記の専門家に委託する。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科臨床統計学分野 平川晃弘 佐藤宏征

さらに研究の監修を日本脊椎脊髄病学会の中で下記二つの委員会のサポートを受ける。

いずれも研究データ解析・費用対効果分析の際に仮想技術料（手術診療報酬）などの検討を行い、比較研究における matching 項目の検討や論文作成時の執筆などを担当する。

日本脊椎脊髄病学会社会保険等システム委員会 大鳥精司 平泉裕 山縣正庸

日本脊椎脊髄病学会 プロジェクト委員会 山田宏 海渡貴司

## 【12. 研究対象者等及びその関係者からの相談実施体制と窓口】

研究対象者等及びその関係者からの相談は、各施設の研究者もしくは研究事務局へ問い合わせにて対応する。

## 【遺伝カウンセリングの必要性】

該当あり 該当なし  
研究対象者の希望があった場合には、遺伝子診療科を紹介する。

### 【13. 研究資金】

多機関共同研究の場合

[主たる機関の研究資金源：日本脊椎脊髄病学会より委託されたプロジェクト研究 ]

上記に該当せず（研究計画書表紙に記載有り）

### 【14. 利益相反】

研究者の利益相反については、利益相反自己申告書にもとづき、日本脊椎脊髄病学会 COI 委員会が利益相反を審査したうえで、適切に管理して研究を実施する。研究終了までの期間に新たな利益相反が生じた場合は、随時日本脊椎脊髄病学会 COI 委員会に報告する。